Die Glykoside des Milchsaftes von *Antiaris toxicaria* LESCH aus Malaya

Konstitutionsermittlung von Malayosid und α-Antiosid

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WALTER WEHRLI
aus Basel und Frauenfeld

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0070

Die Glykoside des Milchsaftes von *Antiaris toxicaria* LESCH aus Malaya

Konstitutionsermittlung von Malayosid und α-Antiosid

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WALTER WEHRLI
aus Basel und Frauenfeld

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1962

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. T. REICHSTEIN und Dr. H. ERLENMEYER.

Basel, den 20. Februar 1962

Prof. Dr. M. EICHLER
Dekan

Herrn WALTER WEHRLI wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 20. Februar 1962 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 20. Februar 1962 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

«Die Glykoside des Milchsaftes von *Antiaris toxicaria* LESCH aus Malaya sowie von *Antiaris africana* ENGL. aus Kenya»

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Institut für organische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XLV,
Fasciculus quartus, 1962

Die Glykoside des Milchsaftes von *Antiaris toxicaria* LESCH
Konstitutionsermittlung von Malayosid und α-Antiosid[1])

Glykoside und Aglykone, 232. Mitteilung[2])

In der vorstehenden Mitteilung wurde über die Isolierung von 12 kristallisierten Cardenoliden aus dem Milchsaft von *Antiaris toxicaria* LESCH aus Malaya berichtet. Sie wurden zunächst mit den Buchstaben A″, C, E, F, H, M, N, P, Q, R, T und V bezeichnet. 8 davon liessen sich mit bekannten Glykosiden identifizieren, nämlich A″ mit Evomonosid, E mit Substanz γ von JUSLÉN[3]), F mit Desglucocheirotoxin, H mit Convallatoxin, P mit Convallatoxol, R mit Antiosid, T mit α-Antiarin und V mit β-Antiarin. Die Struktur dieser Stoffe, ausser derjenigen von Subst. E, ist bewiesen. Die Substanzen C, M, N und Q waren neu.

Im folgenden wird die Konstitutionsaufklärung der beiden Substanzen C (= Malayosid) und Q (= α-Antiosid) beschrieben. Die Struktur von M und N bleibt vorläufig ungeklärt.

1. *Substanz C (= Malayosid)*. Bei der Isolierung von Malayosid aus dem Milchsaft von *Antiaris toxicaria* LESCH zeigte sich, dass dieser Stoff an der Luft sehr autoxydabel ist, was die Vermutung nahelegte, es könnte sich um einen Aldehyd handeln.

Die Analyse ergab Werte, die zwischen den für die Formeln $C_{29}H_{42}O_9$ und $C_{29}H_{42}O_{10}$ errechneten Daten lagen. In Analogie zu den Analysenergebnissen von Convallatoxin (= Substanz A von DOLDER[4])) ist die Formel mit dem kleineren Sauerstoffgehalt viel wahrscheinlicher. Nach dem Papierchromatogramm ist der Zucker L-Rhamnose, woraus sich für das Aglykon die hypothetische Formel $C_{23}H_{32}O_5$ ergibt, was z. B. auf Cannogenin oder Corotoxigenin passen würde.

Im UV.-Spektrum liess sich neben dem Butenolidring (λ_{max} 216 mμ, log ε = 4,16) die Bande einer Carbonylfunktion (λ_{max} = 283 mμ, log ε = 1,85) erkennen. Im IR.-Spektrum in KBr war ausser den drei Butenolidbanden bei 5,58; 5,70 und 6,17 μ eine weitere Carbonylbande bei 5,85 μ klar erkennbar, ferner noch eine schwache, aber deutliche Bande bei 3,74 μ. Sie entspricht der C–H-Schwingung einer Aldehydgruppe. Diese Bande tritt zwar normalerweise zwischen 3,65 und 3,69 μ auf[5]) und ist meist nicht so deutlich, aber gerade bei Cannogenin lag sie nach GOLAB *et al.*[6]) bei etwas grösserer Wellenlänge, und zwar bei 3,78 μ.

---

[1]) Auszug aus Diss. W. WEHRLI, Basel 1962.

[2]) 231. Mitt.: W. WEHRLI, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. *45*, 1183 (1962).

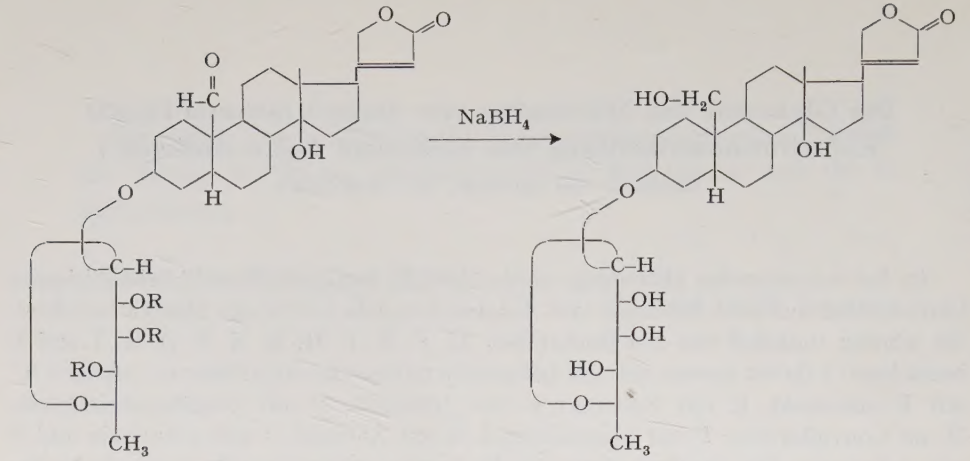
[3]) C. JUSLÉN, Diss. Helsinki, die demnächst erscheint, sowie C. JUSLÉN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, Helv. *46* (1963).

[4]) F. DOLDER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. *38*, 1364 (1955).

[5]) W. SCHMID, H. P. UEHLINGER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. *42*, 72 (1959).

[6]) T. GOLAB, C. H. TRABERT, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, Helv. *42*, 2418 (1959).

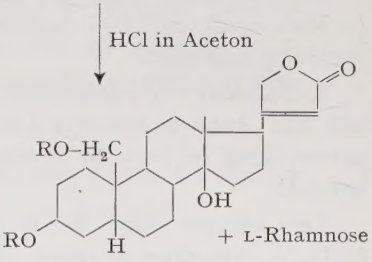
Formelschema I



I (R = H) Malayosid (Substanz C)
F. 220–230° [–44,2 Me]

II (R = Ac) amorph

III *al*-Dihydro-malayosid
F. 167–171° [–16,4 Me]



Ac = $CH_3C(=O)$–

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den angegebenen Lösungsmitteln[7]) an.

IV (R = H) Cannogenol
F. 184–186°/201–203°
F. 185–186°/204–206° [+23,7 Me][8])

V (R = Ac) F. 184–188°;
F. 189–190° [+25,4 Me][8])

Eine Mikro-MANNICH-Spaltung von Malayosid (I) ergab im Papierchromatogramm einen Fleck, der gleich wie Cannogenin lief. Da Cannogenin sehr leicht oxydiert wird, reduzierte man Malayosid (I) zuerst mit $NaBH_4$ zum beständigen *al*-Dihydro-malayosid (III), das in Kristallen erhalten wurde. Die Hydrolyse von III mit 1-proz. HCl in Aceton lieferte in 33-proz. Ausbeute ein kristallisiertes Genin, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe, Schwefelsäureprobe und Laufstrecke im Papierchromatogramm und auf Dünnschichtplatten identisch mit authentischem Cannogenol (IV)[8]) war. Auch das aus IV bereitete Acetylderivat V verhielt sich in Schmelzpunkt, Mischprobe und Laufstrecke im Papierchromatogramm und auf Dünnschichtplatten gleich wie Di-O-acetyl-cannogenol[8]).

Danach ist bewiesen, dass Malayosid (= Substanz C) (I) als Aglykon Cannogenin enthält. Der Zucker wurde papierchromatographisch als Rhamnose bestimmt.

[7]) Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. vorstehende Mitteilung (Einleitung zum exper. Teil).
[8]) R. GÖSCHKE, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. *44*, 1031 (1961).

Nachdem mehrere Glykoside von *Antiaris toxicaria* L-Rhamnose enthalten, dürfte es nahezu sicher sein, dass auch hier die L-Form vorliegt.

Aus der molekularen Drehung folgt, dass Malayosid entsprechend der Regel von KLYNE[9]) ein α-L-Rhamnosid ist und daher die Formel I besitzt.

2. *Substanz Q* (= *α-Antiosid*). Antiosid gibt mit Schwefelsäure eine sehr spezifische Grünfärbung. Da dieselbe Färbung auch bei Substanz Q auftrat und Zucker die Farbe meist wenig beeinflussen, vermutete man, Substanz Q enthalte dasselbe Genin wie Antiosid. Dafür sprachen auch folgende Befunde: Die Analyse von Substanz Q passte gut auf die Formel $C_{29}H_{44}O_{10}$, die des Benzoylderivates auf die Formel $C_{57}H_{60}O_{14}$, was drei Benzoylgruppen im Zucker und einer im Genin entspricht. Im UV.-Spektrum zeigte Substanz Q nur die Bande des Butenolidringes bei 218 mμ (log ε = 4,12). Die Fluoreszenzprobe mit Phosphorsäure nach PESEZ[10]) auf in 16-Stellung substituierte Genine war negativ, dagegen gab die Probe mit Trichloressigsäure und Chloramin T nach JENSEN[11]) wie bei den Antiarinen eine blaue Fluoreszenz, was eine Hydroxylgruppe in 12-Stellung vermuten liess. Genau dieselben Farbreaktionen wurden auch bei Antiosid beobachtet. Antiosid enthält als Zucker Rhamnose[3]), für Substanz Q wurde papierchromatographisch Gulomethylose ermittelt. Dieser Zucker wurde bis jetzt erst bei α-Antiarin und Desglucocheirotoxin gefunden, welche beide auch aus dem hier untersuchten Milchsaft isoliert wurden, so dass eine Verwandtschaft von Substanz Q mit diesen Stoffen nahelag. Aus den genannten Eigenschaften sowie auch aus der Laufstrecke im Papierchromatogramm schien es am wahrscheinlichsten, dass das Genin von Antiosid und Substanz Q identisch ist und sich von Antiarigenin nur durch eine Methylgruppe in 10-Stellung anstelle der Aldehydgruppe unterscheidet.

Da sich diese Hypothese, wie nachstehend berichtet wird, bestätigte, schlagen wir für Substanz Q den Namen α-Antiosid vor. Wir sind uns dabei bewusst, dass der Name wie der der Antiarine nicht den modernen Nomenklaturregeln entspricht, möchten aber die an sich schon undurchsichtige Namengebung auf dem Gebiet der Herzglykoside nicht noch mehr komplizieren.

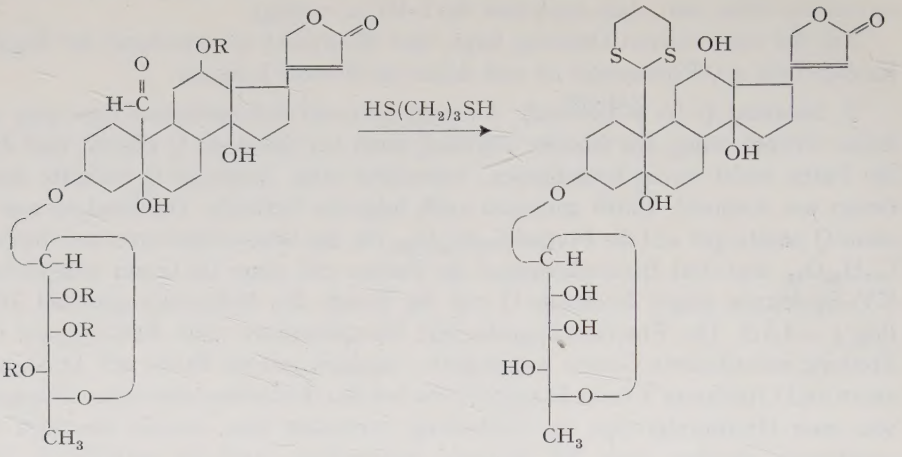
Im folgenden wird über die Konstitutionsermittlung von α-Antiosid durch Teilsynthese berichtet. Kürzlich wurde von JUSLÉN *et al.*[3]) β-Antiarin in Antiosid übergeführt und die Struktur der zwei Glykoside eindeutig bewiesen.

Von MARTIN & TAMM[12]) ist gezeigt worden, dass α- und β-Antiarin dasselbe Genin (Antiarigenin) enthalten. Jetzt wurde auch α-Antiarin durch Reduktion der Aldehydgruppe in Desoxo-α-antiarin übergeführt, das sich mit α-Antiosid als identisch erwies, womit dessen Struktur bewiesen ist.

Für die Reaktion wurde α-Antiarin (VI) nach der modifizierten HAUPTMANN-Methode[13]) behandelt, wie sie GOLAB *et al.*[6]) beschrieben. Umsetzung des α-Antiarins mit Propandithiol gab das cyclische Mercaptal VIII, das auch nach Chromatographie an Mg-Silicat nicht kristallisierte. Bei der Reduktion mit RANEY-Nickel

[9]) W. KLYNE, Biochem. J. *47*, xli (1950).
[10]) A. PETIT, M. PESEZ, P. BELLET & G. AMIARD, Bull. Soc. chim. France [5] *17*, 288 (1950); P. BELLET, Ann. pharmac. franç. *8*, 471 (1950).
[11]) K. B. JENSEN, Acta pharmacol. toxicol. *9*, 99 (1953); Chem. Abstr. *48*, 2322b (1954).
[12]) R. P. MARTIN & CH. TAMM, Helv. *42*, 696 (1959).
[13]) H. HAUPTMANN, J. Amer. chem. Soc. *69*, 562 (1947).

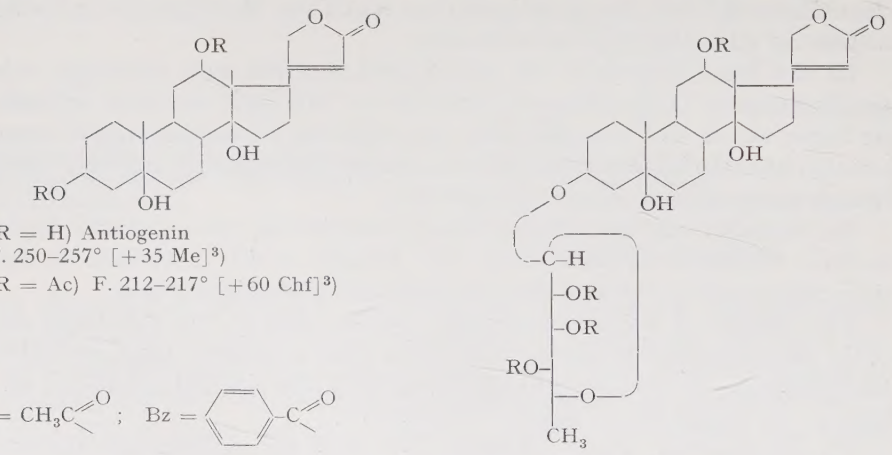
Formelschema II



VI (R = H) α-Antiarin
F. 242–247° [–6,5 Me]
VII (R = Bz) F. 198°/240° [+2 An][14])

VIII amorph

RANEY-Nickel



XI (R = H) Antiogenin
F. 250–257° [+35 Me][3])
XII (R = Ac) F. 212–217° [+60 Chf][3])

Ac = $CH_3C(=O)$– ; Bz = $C_6H_5C(=O)$–

IX (R = H) α-Antiosid (Substanz Q)
F. 192–200° [–12,8 Me]
F. 193–202° [–15,3 Me][15])
X (R = Bz) F. 238–241°
F. 242–244° [+27,6 Chf][15])

Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den angegebenen Lösungsmitteln[7]) an.

[14]) K. DOEBEL, E. SCHLITTLER & T. REICHSTEIN, Helv. *31*, 688 (1948).
[15]) Werte der in vorstehender Mitteilung[2]) isolierten Substanz Q.

entstand ein Gemisch, das neben wenig α-Antiarin und unverändertem Mercaptal VIII nur *ein* KEDDE-positives Produkt enthielt. Durch präparative Papierchromatographie liess sich dieses in einheitlichen Kristallen isolieren. Es war nach Smp., Mischprobe, Schwefelsäureprobe, Drehung und Laufstrecke im Papierchromatogramm identisch mit authentischem α-Antiosid.

Auch das daraus bereitete, kristallisierte Benzoylderivat X war nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Laufstrecke im Papierchromatogramm und auf Dünnschichtplatten mit Tetra-O-benzoyl-α-antiosid identisch.

Damit ist für α-Antiosid die Strukturformel IX eines β-D-Gulomethylosids-⟨1,5⟩ des Antiogenins (XI) bewiesen.

Ich danke Herrn Prof. T. REICHSTEIN für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine zahlreichen Ratschläge bestens. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danke ich für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Abkürzungen siehe in der vorstehenden Mitteilung[2])

1) Strukturbeweis von Malayosid (I). – al-*Dihydro-malayosid* (*III*). 29 mg Malayosid (I) vom Smp. 212–217° wurden in 2 ml 80-proz. Alk gelöst. Bei −15° gab man 9 mg $NaBH_4$, gelöst in 0,4 ml 80-proz. Alk, zu und brachte die Lösung mit 0,02 ml 6-proz. AcOH in 80-proz. Alk auf pH 8. Man hielt 5 Std. bei 0° und pH 8. Dann gab man 0,15 ml 2N H_2SO_4 zu (H_2-Entwicklung), so dass die Lösung eben kongosauer war. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 29 mg Rohprodukt. Teilweise direkt, teilweise erst nach Chromatographie an Al_2O_3 (Akt. IV) erhielt man total 20 mg Kristalle, und nach Umkristallisieren aus Me-Ae + wenig W 14 mg farblose Säulen, Smp. 167–171°, $[\alpha]_D^{25} = -16{,}4° \pm 3°$ ($c = 0{,}700$ in Me).

Cannogenol (*IV*) *aus III.* 18 mg *al*-Dihydro-malayosid (III) vom Smp. 167–171° wurden in 2 ml An, das 1% konz. HCl enthielt, gelöst und 50 Std. bei 20° stehengelassen. Danach versetzte man mit 2 ml W und dampfte das An im Vakuum ab. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 20 mg Rohprodukt. Dieses löste man in wenig W und schüttelte 3mal mit je 10 ml Ae und 3mal mit je 10 ml Chf aus. Die wässerige Restlösung sowie die Extrakte dampfte man zur Trockne ein. Der Ae-Extrakt (12 mg) enthielt zwei Stoffe, die im Pchr viel schneller liefen als Cannogenol; sie wurden nicht weiter untersucht. Aus dem Chf-Extrakt (6 mg) erhielt man aus An-Ae + wenig W 4 mg Kristalle, und nach Umkristallisieren aus An-Ae 3 mg Nadeln mit einem Doppel-Smp.: 184–186°/201–203°. Sie waren nach Smp., Mischprobe, Schwefelsäureprobe, sowie Laufstrecke im Pchr und auf Dünnschichtplatten identisch mit authentischem Cannogenol.

Acetylierung von IV. 3 mg ML von IV wurden in 0,1 ml abs. Py gelöst und 0,08 ml Ac_2O zugefügt. Man liess im Dunkeln bei Zimmertemperatur 24 Std. stehen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 2,5 mg Rohprodukt, aus An-Ae 1,2 mg Kristalle und nach Umkristallisieren aus An-Ae 1 mg Prismen vom Smp. 184–186°; sie waren nach Smp., Mischprobe und Laufstrecke im Pchr und auf Dünnschichtplatten identisch mit Di-O-acetyl-cannogenol.

2) Strukturbeweis von α-Antiosid. – *Cyclisches Mercaptal VIII.* 150 mg α-Antiarin vom Smp. 239–243° wurden in Me-W gelöst und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den amorphen Rückstand löste man in 25 ml Me, das 0,5% HCl enthielt, gab 2,5 ml 1,3-Propandithiol zu und liess 14 Std. im Dunkeln stehen. Danach liess sich im Pchr kein α-Antiarin mehr nachweisen. Dafür war ein starker, dem cyclischen Mercaptal VIII entsprechender, und noch ein sehr schwacher, etwas rascher laufender Fleck entstanden. Die Lösung wurde nun mit 75 ml Chf versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Der erhaltene Sirup wurde zur Entfernung der Hauptmenge des überschüssigen Propandithiols 3mal mit wenig Chf angerieben, wobei das in Chf fast unlösliche Mercaptal VIII pulvrig ausfiel (157 mg). Dieses wurde an Mg-Silicat chromatographiert. Die mit Chf-Me-(95:5) eluierten Fr. (137 mg) stellten fast reines cyclisches Mercaptal VIII dar, das aber amorph blieb. Im Pchr liess sich neben dem Hauptfleck noch ein schwacher, etwas rascher wandernder Fleck feststellen. Trocknung zur Analyse 24 Std. bei 0,01 Torr und 45° über P_2O_5.

$C_{32}H_{48}O_{10}S_2$ (656,83) Ber. S 9,76% Gef. S 9,89%

α-Antiosid aus VIII. 70 mg Mercaptal VIII wurden in 14 ml abs. Alk gelöst, mit 2,8 ml einer Suspension von RANEY-Nickel in abs. Alk[16]) versetzt und mechanisch während zwei Std. geschüttelt. Danach war im Pchr der Mercaptalfleck viel schwächer und ein starker, dem α-Antiosid entsprechender Fleck entstanden. Ferner trat noch ein schwacher Fleck mit der Laufstrecke wie α-Antiarin auf. Das Reaktionsprodukt wurde durch Kieselgur (Celite 535) filtriert und das RANEY-Nickel noch 4mal mit heissem, wässerigem Me nachgewaschen, da das KEDDE-positive Material sehr stark am Katalysator haftete. Man erhielt so 62 mg Rohprodukt. Aus weiteren Ansätzen und Vorversuchen erhielt man insgesamt 112 mg Reaktionsgemisch, das auf 4 Blättern SCHLEICHER-SCHUELL-Papier 2071[17]) im System To-Bu-(2:1)/W, Laufzeit $14^1/_2$ Std., durch präparative Pchr in vier Zonen getrennt wurde. Man arbeitete nur die dem α-Antiosid entsprechende Zone auf und erhielt 56 mg Rohprodukt. Es wurde an 2,7 g Mg-Silicat chromatographiert. Die mit Chf-Me-(9:1) eluierten Anteile (26 mg) gaben aus An-Ae 14 mg farblose Stäbchen vom Smp. 192–200°, $[\alpha]_D^{26} = -12{,}8° \pm 3°$ ($c = 0{,}855$ in Me). Nach Smp., Mischprobe, Schwefelsäureprobe, Drehung, IR.-Spektrum und Laufstrecke im Pchr war die Substanz identisch mit α-Antiosid, das man aus dem malayischen *Antiaris*-Milchsaft isoliert hatte.

Benzoylierung. 7 mg synthetisches α-Antiosid (IX) vom Smp. 192–200° wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und 60° getrocknet. Dann löste man die Substanz in 0,1 ml abs. Py auf und gab bei 0° 0,013 ml reines Benzoylchlorid zu. Man liess 1 Std. bei 0° und 18 Std. bei Zimmertemperatur stehen, gab dann 0,03 ml Me zu und liess weitere 3 Std. stehen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 13,5 mg Rohprodukt und aus Chf-Ae 6 mg farblose Plättchen vom Smp. 238–241°. Sie waren nach Smp., Mischprobe sowie Laufstrecke im Pchr und auf Dünnschichtplatten identisch mit authentischem Tetra-O-benzoyl-α-antiosid.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Struktur der aus dem Milchsaft von *Antiaris toxicaria* LESCH isolierten Substanzen C (= Malayosid) und Q (= α-Antiosid) wird bewiesen. Malayosid ist ein Cannogenin-α-L-rhamnosid, α-Antiosid ein Antiogenin-β-D-gulomethylosid-⟨1,5⟩.

[16]) Herstellung nach A. I. VOGEL, Practical organic Chemistry, p. 870 (3. Auflage, Longmans, Green & Co, London, New York, Toronto 1957); aber statt 8–12 Std. nur $^1/_2$ Std. auf dem Wasserbad erwärmt. 1 ml Suspension enthält ca. 0,3–0,4 g Ni.

[17]) Über die Ausführung vgl. vorstehende Mitteilung[2]).

Curriculum vitae

Als Sohn von Max Wehrli, ordentlicher Professor für Physik an der Universität Basel (gestorben 1944), und von Margrit Wehrli geb. Lutz bin ich, WALTER EUGEN WEHRLI, Bürger von Basel, Frauenfeld und Wellhausen (TG), am 9. Januar 1935 in Basel geboren.

Hier besuchte ich von 1942–1946 die Primarschule und von 1946–1954 das Humanistische Gymnasium. Im Jahre 1954 bestand ich an dieser Schule die Maturität.

Anschliessend studierte ich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich an der Abteilung für Chemie und schloss diese Studien im Herbst 1959 mit dem Diplom ab. Während diesen Jahren absolvierte ich auch den Dienst in der Armee.

Die vorliegende Dissertation begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein im Herbst 1959 und beendete sie anfangs 1962. Das mündliche Doktorexamen legte ich am 23. Februar 1962 ab. Seit dem März 1961 bin ich Assistent von Prof. Reichstein.